Untersuchungen zum Ausmaß der Resorption von Heparin und Heparinoiden bei oraler Applikation

von

KARLA GELIUS

München 1962

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Untersuchungen zum Ausmaß der Resorption von Heparin und Heparinoiden bei oraler Applikation

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karla Gelius
aus
München

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz
Dekan: Professor Dr. A. Herrmann
Tag der mündlichen Prüfung: 20.Nov. 1962

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Inhaltsverzeichnis

Problematik 4

Eigene Versuche 6

Methodik 6

Versuchsreihen 8

Statistische Auswertung 22

Diskussion 52

Zusammenfassung 54

Literaturverzeichnis 55

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Problematik

Nach Untersuchungen von Mathies und Mitarbeitern [1-10] ist die Hemmung des Hyaluronidasespreadings ein sehr feiner Test für die Feststellung der Wirksamkeit hyaluronidasehemmender Substanzen. Die Autoren vermuten auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse, daß der hyaluronidasehemmende Effekt, beispielsweise der Salizylate, des Phenylbutazons, des Chloräthylbenzmethoxazons, der Glucocorticoide und der Moorbäder an eine Nebennierenmarkfunktion gebunden ist. Sie konnten weiter feststellen, daß beim Zustandekommen der hyaluronidasehemmenden Wirkung kein primärer Effekt des Adrenalins oder Noradrenalins vorliegt, sondern daß die Hyaluronidasehemmung immer dann auftritt, wenn das durch ausgeschüttete Katecholamine erhöhte Blutspiegelniveau wieder auf tiefere Werte absinkt. Aus diesem Verhalten wird geschlossen, daß noch andere körpereigene Substanzen an einer durch die Katecholamine ausgelösten Reaktionskette beteiligt sind. Im Zuge weiterer Untersuchungen, die zur Aufklärung der hier vorliegenden Verhältnisse dienen sollten, wurde das Heparin einer eingehenden Untersuchung unterzogen.

Nach Arbeiten von Mathies [11], Maxein [12] und Ziwari [13] wirkt Heparin (Liquemin) bei i.v. Applikation bereits in Dosen zwischen 1,5 und 15 Einheiten (0,015 - 0,15 mg) pro 100 g Ratte hyaluronidasehemmend. Diese bei Ratten gefundene Dosis liegt unter der Menge, die nach Hardegg und Maass [14] noch gerinnungsverlängernd wirkt, und die diese Autoren mit 15 - 20 Einheiten pro 100 g Ratte angeben. Auch die von Maxein [12] durchgeführten Untersuchungen bestätigen, daß mit noch hyaluronidasehemmend wirksamen Heparindosen von 1,5 Einheiten pro 100 g Ratte die Rekalzifizierungszeit nicht gesichert verändert wird.

Durch diese Versuchsergebnisse schien die Möglichkeit gegeben, bei bestimmten Fragestellungen geringste Heparinmengen nachzuweisen, die mit Gerinnungstesten nicht oder nicht sichtbar zu fassen sind.

Weiterhin konnte von W i l l m s [15] gezeigt werden, daß der Xylanpolyschwefelsäureester Sp 54 ein Heparinoid darstellt, das nur 1/40 der Gerinnungsaktivität des Heparins aufweist, aber trotzdem in gleichen Dosen wie Nativheparin in gleichem Ausmaß hyaluronidasehemmend wirksam ist.

M a t h i e s und B u r k [16] haben Versuche mit percutan appliziertem Heparin, bzw. mit Heparinoiden durchgeführt und mit der gleichen Methode, wie sie der vorgelegten Arbeit zugrunde gelegt wurde, einen hyaluronidasehemmenden Effekt nachweisen können.

Die Möglichkeit der Resorption von Heparin und Heparinoiden bei oraler Applikation wurde bisher bezweifelt. Mit der hier beschriebenen Methode sollte diese Fragestellung jedoch wieder aufgegriffen werden. Falls es gelingen würde, in bestimmter Dosierung bei peroraler Applikation eine hyaluronidasehemmende Wirkung nachzuweisen, so schiene ein Vergleich mit den geringsten i. v. noch wirksamen Dosen geeignet, den im Magen-Darmkanal resorbierten Anteil des Heparins und der geprüften Heparinoide annähernd quantitativ zu erfassen.

Es wurden das Heparin (Liquemin) und die Heparinoide Thrombocid, Eleparon und ein noch im Versuch befindliches Heparinoid unter der Versuchs-Nr. G 311 50/IV in die Versuche einbezogen.

Eigene Versuche

Methodik

Die Versuche wurden an männlichen, weißen Zuchtratten im Gewicht von 160 bis 215 g durchgeführt. Vor dem Versuch wurden die Tiere mit 30 mg Evipan-Natrium (in physiologischer Kochsalzlösung gelöst) pro 100 g Ratte narkotisiert, wobei nach W i l h e l m i [17] die Hyaluronidaseaktivität durch das Barbiturat nicht störend beeinflußt wird.

Durch Anwendung des Spreading-Testes, also an der Ausbreitung einer Farbstoff- bzw. einer Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel vor und zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion der zu untersuchenden Substanz, wurde die Hyaluronidaseaktivität ermittelt.

Hierzu wurde die Bauchhaut der Tiere mit Pilca enthaart, dann wurde streng intracutan mit einer dünnen Kanüle (V 2a 20) je eine Quaddel von 0,1 ccm einer Farbstofflösung und 0,1 ccm einer Farbstoff+Hyaluronidase-Lösung gesetzt.

Als Farbstofflösung wurde 0,06%ige Evansbluelösung verwendet, zur Herstellung der Farbstoff+Hyaluronidase-Lösung wurde in 2 ccm der genannten Evansbluelösung eine Trockenampulle Hyaluronidase, enthaltend 150 IE, gelöst. Bei der Injektion von 0,1 ccm Farbstoff+Hyaluronidase-Lösung kamen also jeweils 7,5 IE zur Wirkung.

Ausgewertet wurde die 10 Minuten nach der Injektion erreichte Ausbreitung der Quaddeln durch Markierung ihrer Konturen auf der Tierhaut. M a d i n a v e i t i a [18] nimmt einen zweiphasigen Verlauf des Spreadings an und hält nur die innerhalb der ersten 10 Minuten ablaufende Reaktion sicher für einen echten Effekt der Hyaluronidase. Nach G i b i a n [19] beruht die durch die Hyaluronidase verstärkte aktive Diffusion einer intrakutan gesetzten Quaddel auf dem Druck, den das Flüssigkeitsdepot auf seine Umgebung ausübt. Nach Ablauf der ersten 10 Minuten dürften sich hauptsächlich nur noch Resorptionsmechanismen abspielen.

Die Umrisse der Quaddeln wurden auf Zelluloidstreifen übertragen und planimetrisch ausgewertet.

Heparin und die Heparinoide Thrombocid, Eleparon und Heparinoid Nr. G 31150/VI wurden durch eine Magensonde zugeführt. Sie wurden jeweils so mit physiologischer NaCl verdünnt, daß für jede Dosis 0,4 ccm pro 100 g Tier appliziert werden konnten.

60 und 90 (in einigen Versuchsreihen zusätzlich 120 und 150) Minuten nach der Applikation der zu untersuchenden Stoffe wurden weitere Quaddelpaare gesetzt und wie oben angegeben ausgewertet.

Normalerweise breitet sich die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel viel rascher und weiter aus, als die reine Farbstoffquaddel, wenn dagegen eine hyaluronidasehemmende Substanz gespritzt wurde, weist die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel eine gewisse Hemmung auf.

Um nachteilige Einflüsse auf das Spreading zu verhindern, war es notwendig, daß die normale Körpertemperatur der Tiere während des ganzen Versuches hindurch gleichmäßig erhalten blieb.

Da die Versuche sich über sehr lange Zeiten hin erstreckten, mußte gelegentlich nachnarkotisiert werden, denn die gleichmäßige Ausbreitung der Quaddeln kann durch Unruhe der Tiere beeinträchtigt werden. Es soll aber nur mit Evipan nachnarkotisiert werden, da mit Äther keine auswertbaren Versuchsergebnisse zu erzielen sind [20].

Versuchsreihen

A. Versuche mit Heparin (Liquemin)

1. Versuchsreihe

Unterhalb des Rippenbogens wurde streng intracutan ein Quaddelpaar von der oben angegebenen Evansblue- bzw. Evansblue+Hyaluronidase-Lösung gesetzt. Nach 10 Minuten wurde die Ausbreitung der Quaddeln markiert und den Ratten 10 mg (1000 IE) Heparin (Liquemin)/100 g mittels einer Magensonde oral appliziert, wobei darauf zu achten ist, daß die Tiere wirklich die gesamte Stoffmenge behalten. Nach 60 Minuten wurde wie oben angegeben, ein Quaddelpaar gesetzt und ausgewertet, dieser Vorgang wurde nach 90 Minuten wiederholt. Zuletzt wurden alle Quaddeln auf Zelluloidstreifen übertragen und planimetrisch ausgewertet. Die Reihe umfaßte 5 Tiere, die Ergebnisse zeigen Tabelle A 1 und Abbildung 1.

2. Versuchsreihe

Es wurde in der gleichen Weise vorgegangen, wie in der 1. Versuchsreihe, nur wurde die Heparindosis auf 1 mg (100 IE) pro 100 g Tier herabgesetzt. Die Versuchsreihe umfaßte wieder 5 Tiere, das Ausmaß der Hyaluronidasehemmung nach 60 bzw. 90 Minuten zeigen Tabelle A 2 und Abbildung 1.

3. Versuchsreihe

Die Methodik blieb die gleiche, die Heparindosis wurde jedoch auf 0,1 mg (10 IE) pro 100 g Tier gesenkt. Die Quaddeln wurden wieder 60 bzw. 90 Minuten nach der Heparingabe gesetzt. Es wurden 5 Ratten verwendet, die Versuchsergebnisse zeigen Tabelle A 3 und Abbildung 1.

B. Versuche mit Thrombocid

1. Versuchsreihe

Der Arbeitsgang blieb der gleiche, wie bei den schon beschriebenen Versuchsreihen. Jetzt wurden den Tieren 50 mg Thrombocid mit der Magensonde oral appliziert. Das 2. und 3. Quaddelpaar wurde 60 und 90 Minuten nach der Thrombocid-Gabe gesetzt. Die Ergebnisse der 5 Tiere umfassenden Reihe zeigen Tabelle B 1 und Abbildung 2.

2. Versuchsreihe

Bei gleicher Methodik wurden 10 mg Thrombocid pro 100 g Tier appliziert und die Hyaluronidasehemmung 60 bzw. 90 Minuten danach bestimmt. Die Versuchsreihe bestand aus 5 Tieren, die Ergebnisse sind auf Tabelle B 2 und Abbildung 2 zu sehen.

3. Versuchsreihe

Die Versuche wurden bei gleicher Methodik mit einer Thrombociddosis von 1 mg pro 100 g Tier wiederholt. Das Maß der Hyaluronidaseaktivität 60 bzw. 90 Minuten nach der Thrombocidapplikation an 5 Tieren zeigen Tabelle B 3 und Abbildung 2.

4. Versuchsreihe

Es wurde wieder nach derselben Methode vorgegangen und die Hyaluronidasehemmung durch 0,5 mg Thrombocid pro 100 g Tier 60 bzw. 90 Minuten nach der Thrombocid-Gabe bestimmt. Die Ergebnisse der Versuchsreihe, die aus 5 Ratten bestand, zeigen Tabelle B 4 und Abbildung 2.

5. Versuchsreihe

Der Arbeitsgang blieb der gleiche. Es wurde die Thrombocid-Dosis auf 0,1 mg pro 100 g Tier gesenkt und die Hyaluronidase-Aktivität 60 bzw. 90 Minuten nach der oralen Applikation an 5 Ratten bestimmt, wie Tabelle B 5 und Abbildung 2 zeigen.

6. Versuchsreihe

Methodik und Thrombociddosis der 5. Versuchsreihe wurden beibehalten, jedoch wurde das 2. und 3. Quaddelpaar erst 120 und 150 Minuten nach der Thrombocidgabe gesetzt. Die Versuchsreihe umfaßte 5 Tiere, die Ergebnisse zeigen Tabelle B 6 und Abbildung 2.

C. Versuche mit Eleparon

1. Versuchsreihe

Bei dieser Versuchsreihe wurde die Hyaluronidasehemmung durch 10 mg Eleparon pro 100 g Tier, das entspricht 1000 IE, 60 und 90 Minuten nach oraler Applikation an 5 Ratten nach der gleichen Methode wie oben bestimmt. Die Ergebnisse zeigen Tabelle C 1 und Abbildung 3.

2. Versuchsreihe

Die Eleparondosis wurde auf 1 mg (100 IE) pro 100 g Tier gesenkt, die Hyaluronidaseaktivität wurde nach 60 bzw. 90 Minuten bestimmt. Die Versuchsreihe umfaßte 5 Ratten, die Ergebnisse zeigen Tabelle C 2 und Abbildung 3.

3. Versuchsreihe

Es wurden 0,1 mg (10 IE) Eleparon pro 100 g Tier gegeben, 60 und 90 Minuten danach wurde das 2. und 3. Quaddelpaar gesetzt. Es waren 5 Ratten im Versuch, über das Ausmaß der ermittelten Hyaluronidasehemmung geben Tabelle C 3 und Abbildung 3 Auskunft.

D. Versuche mit Heparinoid Nr. G 31150/IV

1. Versuchsreihe

Nach der gleichen Methode wie bei den vorigen Versuchsreihen wurden 5 Ratten 50 mg (5000 IE) Heparinoid Nr. G 31150/IV pro 100 g Tier oral appliziert, das 2. und 3. Quaddelpaar wurde 60 und 90 Minuten danach gesetzt. Die Ergebnisse sind auf Tabelle D 1 und Abbildung 4 zu sehen.

2. Versuchsreihe

Der Arbeitsgang blieb der gleiche, nur wurde die Dosis des Heparinoid Nr. G 31150/IV auf 10 mg (1000 IE) pro 100 g Tier gesenkt. Die Zeiten für das 2. und 3. Quaddelpaar blieben bei den 5 Ratten bei 60 und 90 Minuten nach der Gabe von Heparinoid Nr. G 31150/IV. Tabelle D 2 und Abbildung 4 geben über die Ergebnisse dieser Versuchsreihe Aufschluß.

3. Versuchsreihe

Nach derselben Methode wurde bei 5 Tieren bei der gleichen Dosis wie in Versuchsreihe 2 mit dem Setzen des 2. und 3. Quaddelpaares 120 und 150 Minuten gewartet. Die Ergebnisse zeigen Tabelle D 3 und Abbildung 4.

4. Versuchsreihe

Diesmal wurden 5 mg (500 IE) Heparinoid Nr. G 31150/IV pro 100 g Tier gegeben, und die weiteren Quaddeln 60 und 90 Minuten danach gesetzt. Das Ausmaß der Hyaluronidaseaktivität bei dieser, 5 Tiere

umfassenden Versuchsreihe zeigen Tabelle D 4 und Abbildung 4.

5. Versuchsreihe

Die Dosis von Heparinoid Nr. G 31150/IV wurde nochmals gesenkt auf 1 mg (100 IE) pro 100 g Tier. Die Zeiten blieben die gleichen. Es wurden 5 Tiere in den Versuch einbezogen. Die Ergebnisse sind auf Tabelle D 5 und Abbildung 4 veranschaulicht.

6. Versuchsreihe

Methodik und Dosis blieben wie in Versuchsreihe 5, die Zeiten bis zum Setzen des 2. und 3. Quaddelpaares waren diesmal 120 und 150 Minuten nach der Gabe von Heparinoid Nr. G 31150/IV. Die in diesem Versuch gefundenen Ergebnisse zeigen Tabelle D 6 und Abbildung 4.

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Liquemin		60 Minuten nach oraler Applik. von Liquemin		90 Minuten nach oraler Applik. von Liquemin	
1	185	155	285	157	250	153	239
2	165	158	270	157	238	158	230
3	185	160	300	158	268	156	258
4	190	159	295	158	260	155	249
5	205	163	287	161	253	160	255

T a b e l l e A 1

(Versuchsreihe mit 10 mg Heparin (Liquemin) /100 g Tier)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		vor oraler Applikation von Liquemin		60 Minuten nach oraler Applik. von Liquemin		90 Minuten nach oraler Applik. von Liquemin	
1	160	150	280	152	260	152	269
2	165	148	280	149	259	152	271
3	185	155	289	153	268	152	269
4	180	161	290	158	271	157	281
5	190	154	289	152	269	150	275

T a b e l l e A 2

(Versuchsreihe mit 1 mg Heparin (Liquemin) /100 g Tier)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Liquemin		60 Minuten nach oraler Applik. von Liquemin		90 Minuten nach oraler Applik. von Liquemin	
1	160	157	295	155	290	157	295
2	165	161	299	159	290	155	299
3	165	158	298	155	289	157	298
4	165	163	290	164	290	167	287
5	165	155	300	158	295	153	290

Tabelle A 3

(Versuchsreihe mit 0,1 mg Heparin (Liquemin)/100 g Tier)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Thrombocid		60 Minuten nach oraler Applik. von Thrombocid		90 Minuten nach oraler Applik. von Thrombocid	
1	175	155	292	154	218	155	207
2	170	159	288	158	217	157	208
3	160	155	292	154	223	155	215
4	190	154	285	154	218	153	209
5	165	154	295	154	223	152	215

Tabelle B 1

(50 mg Thrombocid/100 g Tier oral)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Thrombocid		60 Minuten nach oraler Applik. von Thrombocid		90 Minuten nach oraler Applik. von Thrombocid	
1	175	148	291	145	231	145	220
2	195	165	295	164	237	163	228
3	185	150	289	152	228	152	217
4	205	165	287	164	225	163	218
5	165	155	290	157	233	154	222

Tabelle B 2

(10 mg Thrombocid/100 g Tier oral)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Thrombocid		60 Minuten nach oraler Applik. von Thrombocid		90 Minuten nach oraler Applik. von Thrombocid	
1	175	148	291	149	253	152	245
2	195	162	287	164	250	163	245
3	175	154	290	156	250	155	247
4	200	165	292	167	250	165	248
5	190	150	290	145	252	150	250

Tabelle B 3

(1 mg Thrombocid/100 g Tier oral)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Thrombocid		60 Minuten nach oraler Applik. von Thrombocid		90 Minuten nach oraler Applik. von Thrombocid	
1	175	161	300	158	300	155	290
2	165	152	290	155	285	151	280
3	165	160	290	161	285	159	278
4	165	159	295	155	288	154	285
5	170	153	300	155	290	152	290

Tabelle B 4

(0,5 mg Thrombocid/100 g Tier oral)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Thrombocid		60 Minuten nach oraler Applik. von Thrombocid		90 Minuten nach oraler Applik. von Thrombocid	
1	200	156	284	155	277	153	268
2	175	152	270	155	265	152	257
3	190	162	275	160	267	158	262
4	195	150	285	153	279	149	270
5	200	154	281	153	276	152	270

Tabelle B 5

(0,1 mg/100g Tier Thrombocid oral)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Thrombocid		120 Minuten nach oraler Applik. von Thrombocid		150 Minuten nach oraler Applik. von Thrombocid	
1	175	161	290	161	275	160	290
2	165	158	295	160	279	159	293
3	160	165	290	160	278	162	288
4	160	165	285	160	271	163	281
5	175	160	283	158	269	157	284

Tabelle B 6

(0,1 mg Thrombocid/100 g Tier oral)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Eleparon		60 Minuten nach oraler Applik. von Eleparon		90 Minuten nach oraler Applik. von Eleparon	
1	205	160	293	158	245	156	230
2	185	148	283	150	237	147	220
3	195	158	288	155	240	156	231
4	205	160	296	157	248	158	235
5	175	158	300	157	251	155	239

Tabelle C 1

(10 mg Eleparon/100 g Tier oral)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Eleparon		60 Minuten nach oraler Applik. von Eleparon		90 Minuten nach oraler Applik. von Eleparon	
1	200	157	295	158	257	155	245
2	175	159	285	161	250	158	240
3	170	150	295	155	258	152	245
4	195	158	300	155	262	157	250
5	185	165	295	154	256	157	244

Tabelle C 2

(1 mg Eleparon/100 g Tier oral)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Eleparon		60 Minuten nach oraler Applik. von Eleparon		90 Minuten nach oraler Applik. von Eleparon	
1	185	171	290	165	277	165	290
2	175	165	298	162	272	162	295
3	185	156	295	158	280	154	293
4	160	161	285	159	271	158	281
5	160	165	300	167	285	165	302

T a b e l l e C 3

(0,1 mg Eleparon/100 g Tier oral)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Hep. Nr. G 31150/IV		60 Minuten nach oraler Applik. v. Hep. G 31150/IV		90 Minuten nach oraler Applik. v. Hep. G 31150/IV	
1	180	156	278	160	245	162	215
2	165	165	285	160	252	162	225
3	200	155	290	150	258	152	232
4	165	150	275	153	248	155	227
5	160	162	290	160	260	158	235

Tabelle D 1

(50 mg Heparinoid Nr. G 31150/IV/100 g Tier oral)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Hep. G 31150/IV		60 Minuten nach oraler Applik. v. Hep. G 31150/IV		90 Minuten nach oraler Applik. v. Hep. G 31150/IV	
1	190	150	265	155	240	152	225
2	195	155	262	153	240	152	225
3	195	150	270	152	250	153	240
4	205	140	285	144	263	143	250
5	195	148	280	145	261	147	248

Tabelle D 2

(10 mg Heparinoid Nr. G 31150/IV /100 g Tier oral)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Hep. G 31150/IV		120 Minuten nach oraler Applik. v. Hep. G 31150/IV		150 Minuten nach oraler Applik. v. Hep. G 31150/IV	
1	205	162	290	158	279	160	289
2	185	150	294	154	285	153	295
3	165	159	295	157	288	158	295
4	205	168	287	165	277	165	284
5	165	164	288	160	276	158	288

Tabelle D 3

(10 mg Heparinoid Nr. G 31150/IV /100 g Tier oral)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Hep. G 31150/IV		60 Minuten nach oraler Applik. v. Hep. G 31150/IV		90 Minuten nach oraler Applik. v. Hep. G 31150/IV	
1	175	160	295	160	270	158	265
2	185	160	285	153	260	157	253
3	165	172	300	158	280	160	272
4	180	165	295	160	290	159	286
5	175	150	302	155	280	157	274

Tabelle D 4

(5 mg Heparinoid Nr. G 31150/IV / 100 g Tier oral)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Hep. G 31150/IV		60 Minuten nach oraler Applik. v. Hep. G 31150/IV		90 Minuten nach oraler Applik. v. Hep. G 31150/IV	
1	165	150	288	150	279	148	275
2	195	165	275	163	270	162	267
3	210	158	290	155	280	154	280
4	175	165	265	167	261	163	259
5	170	165	280	159	270	160	268

T a b e l l e D 5

(1 mg Heparinoid Nr. G 31150/IV /100 g Tier oral)

Tier Nr.	Gew. in g	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel	Farbst.-quaddel	Farbst.-Hy'ase-quaddel
		Vor oraler Applikation von Hep. G 31150/IV		120 Minuten nach oraler Applik. v. Hep. G 31150/IV		150 Minuten nach oraler Applik. v. Hep. G 31150/IV	
1	175	162	290	162	288	162	290
2	175	157	295	150	293	154	293
3	185	165	284	160	285	159	283
4	185	157	285	158	281	156	287
5	170	158	280	160	279	157	279

T a b e l l e D 6

(1 mg Heparinoid Nr. G 31150/IV /100 g Tier oral)

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

1. Statistisches Modell und Methodik

Primäre Aufgabe der statistischen Auswertung von Versuchsergebnissen ist es, die Gesamt-Variabilität der beobachteten Meßwerte in zwei Haupt-Komponenten zu zerlegen, und zwar in eine Komponente, die durch systematische Faktoren bestimmt ist, und eine andere Komponente, die die experimentelle Variabilität darstellt.

Diejenige Komponente der Gesamt-Variabilität, die durch systematische Faktoren bestimmt ist, muß selber noch in so viele Komponenten zerlegt werden, als systematische Faktoren bei dem betreffenden Versuch zu berücksichtigen sind. Im Falle der vorliegenden Versuche muß prinzipiell mit zwei verschiedenen Arten von systematischen Faktoren gerechnet werden, nämlich einmal dem Einfluß des jeweiligen Versuchstieres und zum anderen dem Einfluß des jeweiligen "Verfahrens". Bei der hier vorliegenden Versuchsanordnung hat man zwischen 6 verschiedenen "Verfahren" zu unterscheiden, nämlich je zwei Kontroll-Quaddeln (Farbstoff-Kontrolle und Farbstoff+Hyaluronidase-Kontrolle) und je zwei Versuchszeiten für jeden Quaddel-Typus (zwei Versuchszeiten für die reine Farbstoff-Quaddel und zwei Versuchszeiten für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel). Die Erfahrung bei der Auswertung früherer Versuche, insbesondere bei der Auswertung methodischer Versuche hat gezeigt, daß man diesen systematischen Einflüssen am besten gerecht wird, wenn man der statistischen Auswertung ein lineares Modell zugrundelegt. Bezeichnet man einen Meßwert, der zu dem Verfahren V gehört und an dem Versuchstier T bestimmt wurde mit $x(T;V)$, so wird bei diesem Modell angenommen, daß sich dieser Meßwert in der nachstehenden Form darstellen läßt:

$$x(T;V) = a_T + b_V + \varepsilon .$$

Hierin bedeuten die beiden Größen a_T und b_V konstante Parameter, die nur von dem jeweiligen Versuchstier T bzw. von dem jeweiligen "Verfahren" V abhängen und außerdem voneinander unabhängig sind. Diese beiden Parameter bringen den systematischen Einfluß des

jeweiligen Versuchstieres bzw. des jeweiligen Verfahrens auf den Meßwert zum Ausdruck. Die Größe ε dagegen ist der Ausdruck desjenigen Anteils der Variabilität der Meßwerte, der durch zufällige Einflüsse bedingt ist und den wir weiterhin mit "experimentelle Variabilität" bezeichnen. Das angegebene Modell ist jedoch nur dann vollständig, wenn man über die Größe ε bestimmte Voraussetzungen macht. Diese lauten dahingehend, daß ε eine normal verteilte Zufallsvariable ist, mit dem Erwartungswert 0 und einer Varianz σ^2, die nur von der Versuchsanordnung, jedoch nicht von dem jeweiligen Versuchstier bzw. von der jeweiligen Versuchszeit abhängt.

Aufgabe der statistischen Auswertung ist es, nach Festlegung des statistischen Modelles, optimale Schätzungen für die Parameter, die in dieses Modell eingehen und für die experimentelle Variabilität zu ermitteln. Dieses geschieht im vorliegenden Falle nach der "Methode der kleinsten Quadrate", wobei die experimentelle Variabilität mit Hilfe einer zweifachen Varianz-Analyse geschätzt wird. In den Varianz-Analysen ergibt sich diese Schätzung als "Rest-Varianz".

Hinsichtlich des Verfahrens zur Schätzung der Parameter sei hier nur erwähnt, in welcher Weise die Parameter b_V, die zu den verschiedenen "Verfahren" des Versuches gehören, geschätzt werden. Es bedeutet hierzu $\bar{x}(V)$ das arithmetische Mittel aus allen Meßwerten, die für das Verfahren V an sämtlichen Versuchstieren einer Versuchsreihe beobachtet wurden. Bei passender Normierung der individuellen Konstanten a_T der einzelnen Versuchstiere, ist dann $\bar{x}(V)$ eine optimale Schätzung im Sinne der "Methode der kleinsten Quadrate" für den Parameter b_V, welcher zu dem Verfahren V gehört.

Innerhalb einer Versuchsreihe liegt eine Veränderung in der Diffusionsgeschwindigkeit eines Quaddel-Typus nur dann vor, wenn die zu den Versuchszeiten gehörigen Parameter b_V sich von den Parametern unterscheiden, welche zu den Kontroll-Verfahren gehören.

Zu statistischen Prüfung der Frage, ob in einer Versuchsreihe eine solche Veränderung der Diffusionsgeschwindigkeit vorliegt, war daher zu prüfen, ob die beobachteten Meßwerte mit der Hypothese

verträglich sind, daß die zu den Versuchszeiten gehörigen Parameter b_V eines Quaddel-Typus mit dem Parameter b_V übereinstimmen, welcher zu dem Kontroll-Verfahren dieses Quaddel-Typus gehört. Trifft dies nicht zu, so kann als statistisch gesichert gelten, daß während der Versuchsreihe eine Änderung der Diffusionsgeschwindigkeiten des betreffenden Quaddel-Typus aufgetreten ist.

Bei der hier vorliegenden Versuchsanordnung wird die oben genannte Hypothese am zweckmäßigsten mit Hilfe einer zweifachen Varianz-Analyse geprüft, in welcher zunächst der systematische Einfluß der Versuchstiere als "Varianz zwischen den Tieren" ermittelt wird und somit aus der experimentellen Variabilität eliminiert wird. Die Gesamt-Variabilität "zwischen den Verfahren" wird dann, entsprechend der Fragestellung des Versuches, mit Hilfe von orthogonalen Vergleichen weiter unterteilt.

Zunächst wird hierbei für jeden Quaddel-Typus geprüft, ob zwischen der "Kontrolle" und den "Versuchszeiten" statistisch gesicherte Unterschiede vorliegen. Weiter wird dann geprüft, ob zwischen den "Versuchszeiten" selber ebenfalls statistisch gesicherte Unterschiede vorliegen. Nur dann, wenn mindestens einer dieser orthogonalen Vergleiche das Ergebnis liefert, daß ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den miteinander verglichenen Verfahren vorliegt, kann behauptet werden, daß eine statistisch gesicherte Veränderung in der Diffusionsgeschwindigkeit des betrachteten Quaddel-Typus während des Versuches eingetreten ist.

Um weiter zu ermitteln, in welcher Richtung die Veränderung der Diffusionsgeschwindigkeit eines Quaddel-Typus erfolgt ist und von welcher Größenordnung diese Veränderung ist, hat man die Differenz zwischen den Parametern zu bestimmen, welche zu den Versuchszeiten und der Kontrolle gehören. Für diese Unterschiede lassen sich selbstverständlich aus den Versuchen nur Schätzwerte ermitteln, diese Schätzwerte stellen sich in der Form der Mittelwertsdifferenz

$$\delta\, \bar{x}(t) = \bar{x}(t) - \bar{x}(K)$$

dar, wobei $\bar{x}(K)$ derjenige Mittelwert ist, der zur Kontrolle gehört.

Eine Hemmung der Diffusionsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt t des Versuches gegenüber dem Ausgangswert liegt nur dann vor, wenn die zugehörige Mittelwertsdifferenz $\delta \bar{x}(t)$ einen negativen Wert besitzt.

Aus Gründen der experimentellen Technik konnten bei den vorliegenden Versuchen keine Doppelbestimmungen am gleichen Versuchstier zur gleichen Versuchszeit durchgeführt werden (auf Grund der beschränkten Bauchhautgröße der Versuchstiere); daher konnte die Richtigkeit des zugrunde gelegten statistischen Modelles auch nicht unmittelbar mit Hilfe der vorliegenden Versuche geprüft werden. Dabei ist unter "Richtigkeit" eine angemessene Übereinstimmung zwischen den Werten, die auf Grund des statistischen Modelles erwartet werden müßten und denjenigen Werten, die tatsächlich beobachtet worden sind, zu verstehen. Dennoch gibt es eine Möglichkeit zumindest abzuschätzen, ob das gewählte Modell vernünftig ist. Hierzu kann man folgendermaßen vorgehen.

Die zu einem Verfahren gehörigen Meßwerte sämtlicher Versuchstiere weisen eine bestimmte Variabilität auf, als deren Maß wir die empirische Varianz $s^2(V)$ dieser Meßwerte ansahen. Wenn das gewählte statistische Modell den realen Sachverhalt in angemessener Weise wiedergibt, muß erwartet werden, daß die zu verschiedenen Verfahren gehörigen empirischen Varianzen $s^2(V)$ alles Schätzwerte der gleichen, übergeordneten Varianz sind, d.h. daß sie untereinander homogen sein müssen. Ob diese Annahme zutrifft, kann mit Hilfe des Bartlett-Tests geprüft werden. Bei allen Versuchsreihen wurde daher auch der Bartlett-Test durchgeführt. Es sei jedoch bemerkt, daß es sich hierbei mehr um eine Plausibilitäts-Betrachtung handelt als um einen exakten statistischen Test zur Prüfung der Richtigkeit des statistischen Modelles.

2. Darstellung der Ergebnisse der statistischen Auswertung

Das Ergebnis der durchgeführten Varianz-Analysen haben wir in Tabellen dargestellt. Es bedeutet in den Schemata der Varianz-Analysen:

n: die Zahl der Freiheitsgrade der Varianz-Komponente;
SAQ: das Summen-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;

MAQ: das Mittlere-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;

$F_{emp.}$: der Varianz-Quotient zwischen der jeweiligen Varianz-Komponente und der experimentellen Variabilität (Rest-Varianz);

p: die Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianz-Quotienten $F_{emp.}$ in der zugehörigen F-Prüfverteilung.

Am Fuß jeder Varianz-Analyse ist das Ergebnis des Bartlett-Tests angegeben, den wir zur Prüfung der Übereinstimmung zwischen dem gewählten Modell und dem realen Sachverhalt durchführten. Es bedeutet hierein: "n" die Zahl der Freiheitsgrade der Chi-Quadrat-Verteilung, welcher die Prüfgröße $\chi^2_{emp.}$ genügt, wenn die Hypothese zutrifft, daß die verglichenen Varianzen $s^2(V)$ untereinander homogen seien.

Die Mittelwerte $\bar{x}(V)$ der an den Versuchstieren beobachteten Werte der einzelnen Verfahren, die empirischen Varianzen $s^2(V)$ zwischen diesen Werten und die Mittelwertsdifferenzen $\delta \bar{x}(t) = \bar{x}(t) - \bar{x}(K)$ finden sich ebenfalls in diesen Tabellen. Soweit sich aus den Varianz-Analysen ergeben hat, daß die Diffusionsgeschwindigkeit zu einzelnen Zeitpunkten einer Versuchsreihe von derjenigen der Kontrolle statistisch verschieden ist, haben wir in diesen Tabellen auch das Ergebnis des orthogonalen Vergleiches angegeben, welcher zur Prüfung dieses Unterschiedes durchgeführt wurde. Hierzu wurde in der mit "Sicherung" überschriebenen Spalte angegeben, mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit behauptet werden kann, die betreffende Mittelwertsdifferenz $\delta \bar{x}(t)$ sei gesichert von 0 verschieden. Nur wenn diese Irrtumswahrscheinlichkeit nicht größer als 5% ist, kann behauptet werden, daß zu dem betreffenden Zeitpunkt eine statistisch gesicherte Veränderung in der Diffusionsgeschwindigkeit des betreffenden Quaddel-Typus gegenüber der Kontrolle vor Applikation der Prüfsubstanz vorliegt. Eine ausreichende statistische Sicherung für diese Behauptung liegt allerdings erst dann vor, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit nicht größer als 1% ist. Schließlich enthalten die Tabellen noch die in üblicher Weise berechnete prozentuale Hemmung für jeden Zeitpunkt des Versuches.

3. Diskussion der Ergebnisse der statistischen Auswertung

Der Bartlett-Test führte bei 3 der 18 Einzelversuchsreihen, nämlich den Versuchsreihen A1), B2) und D4) zu einer Prüfgröße, deren Überschreitungswahrscheinlichkeit wesentlich kleiner ist als 5%. Bei diesen Versuchsreihen kann daher nicht mehr angenommen werden, daß die empirischen Varianzen $s^2(V)$ der einzelnen Verfahren untereinander homogen seien. Eine Erklärung für dieses Phänomen läßt sich schwer finden; es besteht einerseits die Möglichkeit, daß es sich hierbei um einen reinen Verteilungseffekt der Prüfgröße handelt, wie er immer auftreten muß, wenn man einen Test mehrmals in unabhängiger Weise durchführt; andererseits könnte dieses Phänomen durch experimentelle Fehler oder durch besondere Reaktionsweisen der Versuchstiere bedingt sein. Immerhin liefert eine Gesamtprüfung der Ergebnisse des Bartlett-Tests keine Hinweise dafür, daß die geprüfte Hypothese nicht zutreffe. Es wurde hierzu die Summe der Prüfgröße $\chi^2_{emp.}$ gebildet, die selber wieder eine Prüfgröße ist, die wie Chi-Quadrat-von n = 90 verteilt ist. Als Summe erhielten wir den Wert χ^2 = 119°625; seine Überschreitungswahrscheinlichkeit in der zugehörigen Chi-Prüfverteilung ist größer als 10%.

Das Ergebnis der statistischen Auswertung über das Verhalten der Diffusionsgeschwindigkeiten der beiden Quaddel-Typen soll nunmehr für die einzelnen Versuchsreihen getrennt besprochen werden.

Versuchsreihe A: Eine statistisch gesicherte Beeinflussung der Diffusionsgeschwindigkeit der reinen Farbstoff-Quaddel durch Liquemin konnte hier nicht nachgewiesen werden. Bei der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel zeigt sich dagegen ab einer Dosierung von 1 mg/100 g eine statistisch gesicherte Veränderung in der Diffusionsgeschwindigkeit; das Vorzeichen der Mittelwertsdifferenzen $\delta\,\bar{x}(t)$ zeigt, daß es sich hierbei um eine Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität handelt. Wie bei den folgenden Versuchsreihen ergibt sich auch hier eine starke Dosisabhängigkeit in der Größe dieser Hyaluronidasehemmung; dieses ergibt sich aus der absoluten Größe der Mittelwertsdifferenzen. Bei der Dosierung 0,1 mg/100 g liegt zwar, gemessen an den Mittelwertsdifferenzen $\delta\,\bar{x}(t)$ ebenfalls eine geringe Hemmung der Hyaluronidaseaktivität vor, eine statistische

Sicherung für diesen Effekt konnte allerdings nicht erreicht werden.

Versuchsreihe B: Eine Beeinflussung der Diffusionsgeschwindigkeit der reinen Farbstoff-Quaddel durch Thrombocid konnte auch hier statistisch nicht nachgewiesen werden. Dagegen ergab sich bei der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel zu der Versuchszeit 90' für alle Dosierungen eine statistisch gesicherte Veränderung in der Diffusionsgeschwindigkeit; zu der Versuchszeit 60' ergibt sich eine solche Veränderung in der Diffusionsgeschwindigkeit erst ab einer Dosierung von 1 mg/100g. Die Versuchszeiten 120' und 150' wurden nur mit einer Dosis von 0,1 mg/100 g beobachtet; eine Veränderung in der Diffusionsgeschwindigkeit der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel konnte hier zu der Versuchszeit 120' beobachtet werden. Aus dem Vorzeichen der Mittelwertsdifferenzen $\delta\,\bar{x}(t)$ ergibt sich, daß in jedem Falle die Veränderung dieser Diffusionsgeschwindigkeit der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel durch eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität hervorgerufen wird; die Größe dieses Effektes ist wiederum deutlich dosisabhängig.

Versuchsreihe C: In dieser Versuchsreihe zeigt sich zunächst, daß die Diffusionsgeschwindigkeit der reinen Farbstoff-Quaddel durch Eleparon nicht beeinflußt wird; dieses Ergebnis ist unabhängig von der Dosierung von Eleparon. Hinsichtlich des Verhaltens der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel zeigt sich bei allen drei angewandten Dosierungen eine statistisch gesicherte Veränderung der Diffusionsgeschwindigkeiten zu den Versuchszeiten gegenüber der Kontrolle. Aus den Mittelwertsdifferenzen $\delta\,\bar{x}(t)$ ergibt sich, daß es sich hierbei um eine Reduzierung der Diffusionsgeschwindigkeit handelt, d.h. um eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität. Die Größe der Mittelwertsdifferenzen $\delta\,\bar{x}(t)$ zeigt außerdem, daß diese Hemmung der Hyaluronidaseaktivität dosisabhängig ist; für jede der Versuchszeiten nimmt die Größe von $\delta\,\bar{x}(t)$ mit zunehmender Dosierung zu.

Versuchsreihe D: Auch in dieser Versuchsreihe ließ sich kein statistisch gesicherter Einfluß von Heparinoid auf die Diffusionsgeschwindigkeit der reinen Farbstoff-Quaddel feststellen. Dagegen liegen für alle Dosierungen ab 5 mg/100 g statistisch gesicherte Veränderungen in der Diffusionsgeschwindigkeit der Farbstoff+Hyal-

uronidase-Quaddel vor. Für die Dosis 1 mg/100 g läßt sich eine solche Veränderung statistisch nicht sichern; die Mittelwertsdifferenz $\hat{\sigma}\,\bar{x}(t)$ deutet allerdings darauf hin, daß auch hier eine leichte Reduzierung in der Diffusionsgeschwindigkeit dieses Quaddel-Typus eingetreten ist. Bei den höheren Dosierungen ab 5 mg/100 g ergibt sich aus dem Vorzeichen der Mittelwertsdifferenzen $\hat{\sigma}\,\bar{x}(t)$, daß in diesen Fällen nach Applikation von Heparinoid eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität eingetreten ist, wobei sich außerdem aus der absoluten Größe der zu gleichen Versuchszeiten gehörigen Mittelwertsdifferenzen ergibt, daß die Stärke dieses Effektes dosisabhängig ist.

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	836	209	5,22	1%
Zwischen Verfahren	5	86.986	17.397	100,00	0,1%
Zw. Quaddel-Typen	1	82.163	82.163	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	7	7	-	
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	8	8	-	
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	4.662	4.662	100,00	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	144	144	3,60	-
Rest-Varianz	20	799	40		
Gesamt-Varianz	29	88.621	3.056		

$n = 5$; $\chi^2_{emp.} = 23.394$; $p < 0,1\%$

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_v	159	6,7			
FH_v	287	131,2			
$F_{60'}$	158	2,7	- 1		-
$FH_{60'}$	254	126,2	- 33	25,9%	0,1%
$F_{90'}$	156	7,2	- 3		-
$FH_{90'}$	246	134,7	- 41	31,8%	0,1%

T a b e l l e A 4
(10 mg Liquemin/100 g Tier, 60' und 90')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	374	93	15,50	0,1%
Zwischen Verfahren	5	112.065	22.413	100,00	0,1%
Zw. Quaddel-Typen	1	111.021	111.021	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	3	3	-	
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	0	0		
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	897	897	100,00	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	144	144	24,00	0,1%
Rest-Varianz	20	127	6		
Gesamt-Varianz	29	112.566	3,882		

$n = 5$; $\chi^2_{emp.} = 3.231$; $50\% < p$.

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_v	154	25,2			
FH_v	286	26,2			
$F_{60'}$	153	10,7	- 1		-
$FH_{60'}$	265	30,2	- 21	15,2%	0,1%
$F_{90'}$	153	6,7	- 1		-
$FH_{90'}$	273	26,0	- 13	9,5%	0,1%

Tabelle A 5

(1 mg Liquemin/100 g Tier, 60' und 90')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	27	7	-	
Zwischen Verfahren	5	137.445	27.489	100,00	0,1%
Zw. Quaddel-Typen	1	137.363	137.363	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	3	3	-	
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	0	0		
Zw. Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	56	56	2,95	-
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	23	23	1,21	-
Rest-Varianz	20	390	19		
Gesamt-Varianz	29	137.862	4.754		

$n = 5;\ \chi^2_{emp.} = 3,245;\quad 50\ \% < p.$

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_v	159	12,5			
FH_v	296	16,2			
$F_{60'}$	158	13,7	- 1		-
$FH_{60'}$	291	5,7	- 5	4,1%	-
$F_{90'}$	158	29,2	- 1		-
$FH_{90'}$	294	26,7	- 2	1,9%	-

Tabelle A 6

(0,1 mg Liquemin/100 g Tier, 60' und 90')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	51	13	1,62	-
Zwischen Verfahren	5	73.789	14.758	100,00	0,1%
Zw. Quaddel-Typen	1	54.784	54.784	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	2	2	-	
Zw. Versuchs-Zeiten(Farbst.)	1	0	0		
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	18.800	18.800	100,00	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	203	203	25,37	0,1%
Rest-Varianz	20	151	8		
Gesamt-Varianz	29	73.991	2.551		

n = 5; $\chi^2_{emp.}$ = 5,028; 30% < p.

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_V	155	4,2			
FH_V	290	15,2			
$F_{60'}$	155	3.2			-
$FH_{60'}$	220	8,7	- 70	52,1%	0,1%
$F_{90'}$	154	3,7	- 1		-
$FH_{90'}$	211	15,2	- 79	58,7%	0,1%

Tabelle B 7
(50 mg Thrombocid/100 g Tier, 60' und 90')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	549	137	6,52	1%
Zwischen Verfahren	5	76.584	15.317	100,00	0,1%
Zw. Quaddel-Typen	1	62.472	62.472	100,00	0,1%
Zw.Kontr. u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	2	2	-	
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	3	3	-	
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	13.867	13.867	100,00	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	240	240	11,42	1%
Rest-Varianz	20	410	21		
Gesamt-Varianz	29	77.543	2.674		

$n = 5$; $\chi^2_{emp.} = 6,082$; $20\% < p$.

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_v	157	65,2			
FH_v	290	8,7			
$F_{60'}$	156	66,2	- 1		-
$FH_{60'}$	231	21,2	- 59	44,4%	0,1%
$F_{90'}$	155	59,2	- 2		-
$FH_{90'}$	221		- 69	51,7%	0,1%

T a b e l l e B 8

(10 mg Thrombocid/100 g Tier, 60' und 90')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	314	78	3,25	5%
Zwischen Verfahren	5	90.448	18.090	100,00	0,1%
Zw. Quaddel-Typen	1	84.801	84.801	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	2	2	-	
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	2	2	-	
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	5.603	5.603	100,00	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	40	40	1,66	-
Rest-Varianz	20	479	24		
Gesamt-Varianz	29	91.241	3.146		

$n = 5$; $\chi^2_{emp.} = 21,022$; $p < 0,1\%$

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_v	156	55,2			
FH_v	290	3,5			
$F_{60'}$	156	88,7	0		-
$FH_{60'}$	251	2,0	- 39	29,2%	0,1%
$F_{90'}$	157	44,5	+ 1		-
$FH_{90'}$	247		- 43	32,3%	0,1%

T a b e l l e B 9

(1 mg Thrombocid/100 g Tier, 60' und 90')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	222	55	3,67	5%
Zwischen Verfahren	5	134.429	26.886	100,00	0,1%
Zw. Quaddel_Typen	1	134.134	134.134	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	7	7	-	
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	17	17	1,13	-
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	208	208	13,87	1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	63	63	4,20	-
Rest-Varianz	20	292	15		
Gesamt-Varianz	29	134.943	4.688		

$n = 5$; $\lambda^2_{emp.} = 3,944$; $50\% < p$.

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_V	157	17,5			
FH_V	295	25,0			
$F_{60'}$	157	7,2	0		-
$FH_{60'}$	290	38,2	- 5	3,9%	-
$F_{90'}$	154	9,7	- 3		-
$FH_{90'}$	285	30,7	- 10	7,5%	1%

T a b e l l e B 10

(0,5 mg Thrombocid/100 g Tier, 60' und 90')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	183	46	2,09	-
Zwischen Verfahren	5	105.146	21.029	100,00	0,1%
Zw. Quaddel-Typen	1	104.666	104.666	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	2	2	-	
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	14	14	-	
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	327	327	14,86	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	137	137	6,23	5%
Rest-Varianz	20	432	22		
Gesamt-Varianz	29	105.761	3.647		

$n = 5$; $\chi^2_{emp.} = 4,178$; $50\% < p$.

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_V	155	21,2			
FH_V	279	40,5			
$F_{60'}$	155	8,2	0		-
$FH_{60'}$	273	40,2	- 6	5,0%	-
$F_{90'}$	153	10,7	- 2		-
$FH_{90'}$	265	32,7	- 14	10,9%	0,1%

T a b e l l e B 11

(0,1 mg Thrombocid/100 g Tier, 60' und 90')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	130	32	3,20	5%
Zwischen Verfahren	5	113.722	22.744	100,00	0,1%
Zw. Quaddel-Typen	1	113.099	113.099	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	11	11	1,10	-
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	0	0		
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	203	203	20,30	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	410	410	41,00	0,1%
Rest-Varianz	20	192	10		
Gesamt-Varianz	29	114.044	3.933		

$\nu_1 = 5; \quad \chi^2_{emp.} = 8,902; \quad 10\% < p.$

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_V	162	9,7			
FH_V	289	22,2			
$F_{120'}$	160	1,2	- 2		-
$FH_{120'}$	274	18,7	- 15	11,9%	0,1%
$F_{150'}$	160	5,7	- 2		-
$FH_{150'}$	287	22,7	- 2	1,1%	-

T a b e l l e B 12

(0,1 mg Thrombocid/100 g Tier, 120' und 150')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	596	149	21,28	0,1%
Zwischen Verfahren	5	85.615	17.123	100,00	0,1%
Zw. Quaddel-Typen	1	75.300	75.300	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	12	12	1,71	-
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	3	3	-	
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	9.865	9.865	100,00	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	436	436	62,28	0,1%
Rest-Varianz	20	130	7		
Gesamt-Varianz	29	86.341	2.977		

$n = 5$; $\chi^2_{emp.} = 3,166$; $50\% < p$.

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_v	157	25,2			
FH_v	292	44,5			
$F_{60'}$	155	10,2	- 2		-
$FH_{60'}$	244	32,7	- 48	35,0%	0,1%
$F_{90'}$	154	18,2	- 3		-
$FH_{90'}$	231	50,5	- 61	44,7%	0,1%

Tabelle C 4

(10 mg Eleparon/100 g Tier, 60' und 90')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	78	19	1,73	-
Zwischen Verfahren	5	96.376	19.275	100,00	0,1%
Zw. Quaddel-Typen	1	89.544	89.544	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	0	0	-	
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	1	1	-	
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	6.483	6.483	100,00	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	348	348	31,63	0,1%
Rest-Varianz	20	215	11		
Gesamt-Varianz	29	96.669	3.333		

$n = 5$; $\chi^2_{emp.} = 1,788$; $80\% < p$.

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_V	156	12,5			
FH_V	295	15,2			
$F_{60'}$	157	8,2	+ 1		-
$FH_{60'}$	257	18,7	- 38	27,6%	0,1%
$F_{90'}$	156	5,7	0		-
$FH_{90'}$	245	12,7	- 50	36,1%	0,1%

T a b e l l e G 5

(1 mg Eleparon/100 g Tier, 60' und 90')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	443	111	6,53	1%
Zwischen Verfahren	5	118.806	23.761	100,00	0,1%
Zw. Quaddel-Typen	1	117.939	117.939	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	15	15	-	
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	5	5	-	
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	270	270	15,88	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	578	578	34,00	0,1%
Rest-Varianz	20	348	17		
Gesamt-Varianz	29	119.597	4.124		

$n = 5;\ \lambda^2_{emp.} = 2,118;\quad 80\% < p.$

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_V	164	30,7			
FH_V	294	37,2			
$F_{60'}$	162	14,7	- 2		-
$FH_{60'}$	277	33,5	- 17	12,6%	0,1%
$F_{90'}$	161	22,7	- 3		-
$FH_{90'}$	292	58,5	- 2	1,1%	-

Tabelle C 6

(0,1 mg Eleparon/100 g Tier, 60' und 90')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	365	91	3,37	5%
Zwischen Verfahren	5	78.660	15.732	100,00	0,1%
Zw. Quaddel-Typen	1	70.567	70.567	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	0	0		
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	4	4	-	
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	6.424	6.424	100,00	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	1.664	1.664	61,63	0,1%
Rest-Varianz	20	533	27		
Gesamt-Varianz	29	79.558	2.743		

n = 5; $\chi^2_{emp.} = 1,737$; $80\% < p$.

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_V	158	35,2			
FH_V	284	47,2			
$F_{60'}$	157	22,7	- 1		-
$FH_{60'}$	253	40,7	- 31	24,6%	0,1%
$F_{90'}$	158	19,2	0		-
$FH_{90'}$	227	59,2	- 57	45,0%	0,1%

T a b e l l e D 7

(50 mg Heparinoid /100 g Tier, 60' und 90')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	277	69	-	
Zwischen Verfahren	5	84.731	16.946	100,00	0,1%
Zw. Quaddel-Typen	1	81.641	81.641	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	3	3	-	
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	0	0		
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	2.651	2.651	35,82	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	436	436	5,89	5%
Rest-Varianz	20	1.471	74		
Gesamt-Varianz	29	86.479	2.982		

$n = 5$; $\chi^2_{emp.} = 7,491$; $10\% < p$.

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_V	149	29,7			
FH_V	272	96,2			
$F_{60'}$	150	24,7	+ 1		-
$FH_{60'}$	251	121,7	- 21	17,5%	0,1%
$F_{90'}$	149	18,2	0		-
$FH_{90'}$	238	146,2	- 34	28,3%	0,1%

Tabelle D 8

(10 mg Heparinoid /100 g Tier, 60' und 90')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	50	12	-	
Zwischen Verfahren	5	123.065	24.613	100,00	0,1%
Zw. Quaddel-Typen	1	122.752	122.752	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	11	11	-	
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	0	0		
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	90	90	3,46	-
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	212	212	8,15	1%
Rest-Varianz	20	526	26		
Gesamt-Varianz	29	123.641	4.263		

$n = 5$; $\chi^2_{emp.} = 2,096$; $70\% < p$.

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(V) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_V	161	45,7			
FH_V	291	12,7			
$F_{120'}$	159	16,7	- 2		-
$FH_{120'}$	281	27,5	- 10	7,5%	5%
$F_{150'}$	159	18,7	- 2		-
$FH_{150'}$	290	22,7	- 1	0,5%	-

T a b e l l e D 9

(10 mg Heparinoid/100 g Tier, 120' und 150')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	757	189	4,50	5%
Zwischen Verfahren	5	112.588	22.518	100,00	0,1
Zw. Quaddel-Typen	1	110.777	110.777	100,00	0,1
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	46	46	1,10	-
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	3	3	-	
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	1.673	1.673	39,83	0,1
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	90	90	2,14	-
Rest-Varianz	20	831	42		
Gesamt-Varianz	29	114.176	3.937		

$n = 5;\ \chi^2_{emp.} = 18,176;\quad 0,1\% < p.$

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_V	161	64,7			
FH_V	295	43,2			
$F_{60'}$	157	9,7	- 4		-
$FH_{60'}$	276	130,0	- 19	14,2%	0,1%
$F_{90'}$	158	1,7	- 3		-
$FH_{90'}$	270	147,5	- 25	18,6%	0,1%

Tabelle D 10

(5 mg Heparinoid/100 g Tier, 60' und 90')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	130	32	-	
Zwischen Verfahren	5	99.248	19.850	100,00	0,1%
Zw. Quaddel-Typen	1	98.958	98.958	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	21	21	-	
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	5	5	-	
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Hyase)	1	252	252	3,88	-
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	12	12	-	
Rest-Varianz	20	1.297	65		
Gesamt-Varianz	29	100.675	3.472		

$n = 5; \quad \chi^2_{emp.} = 1,400; \quad 90\% < p.$

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_V	161	44,2			
FH_V	280	103,2			
$F_{60'}$	159	44,2	- 2		-
$FH_{60'}$	272	60,5	- 8	6,3%	-
$F_{90'}$	157	39,7	- 4		-
$FH_{90'}$	270	64,7	- 10	8,2%	-

T a b e l l e D 11

(1 mg Heparinoid/100 g Tier, 60' und 90')

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	168	42	2,10	-
Zwischen Verfahren	5	122.261	24.452	100,00	0,1%
Zw. Quaddel-Typen	1	122.241	122.241	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten(Farbst.)	1	13	13	-	
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst.)	1	0	0		
Zw.Kontr.u.V.-Zeiten (Hyase)	1	3	3	-	
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	4	4	-	
Rest-Varianz	20	391	20		
Gesamt-Varianz	29	122.820	4.235		

n = 5; $\chi^2_{emp.}$ = 2,627; 70% < p.

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_V	160	12,7			
FH_V	287	33,7			
$F_{120'}$	158	22,0	- 2		-
$FH_{120'}$	285	31,2	- 2	1,2%	-
$F_{150'}$	158	9,2	- 2		-
$FH_{150'}$	287	30,7	0	0,3%	-

T a b e l l e D 12
(1 mg Heparinoid/100 g Tier, 120' und 150')

Abb. 1

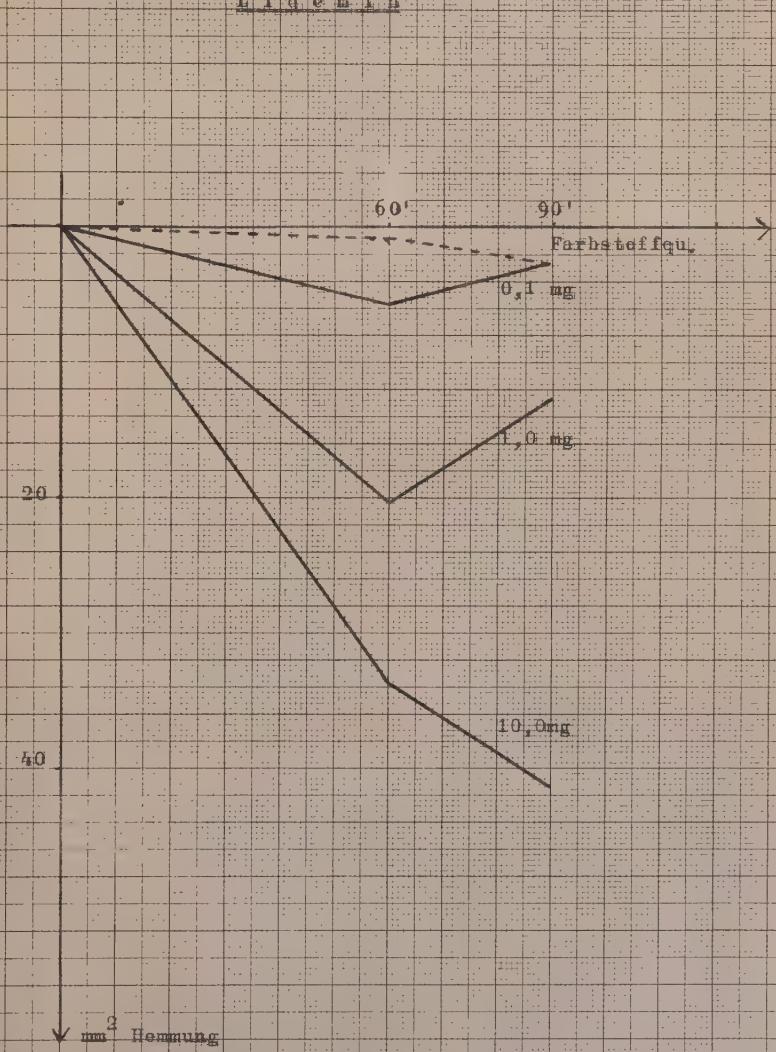


Abb. 2

Thrombocid

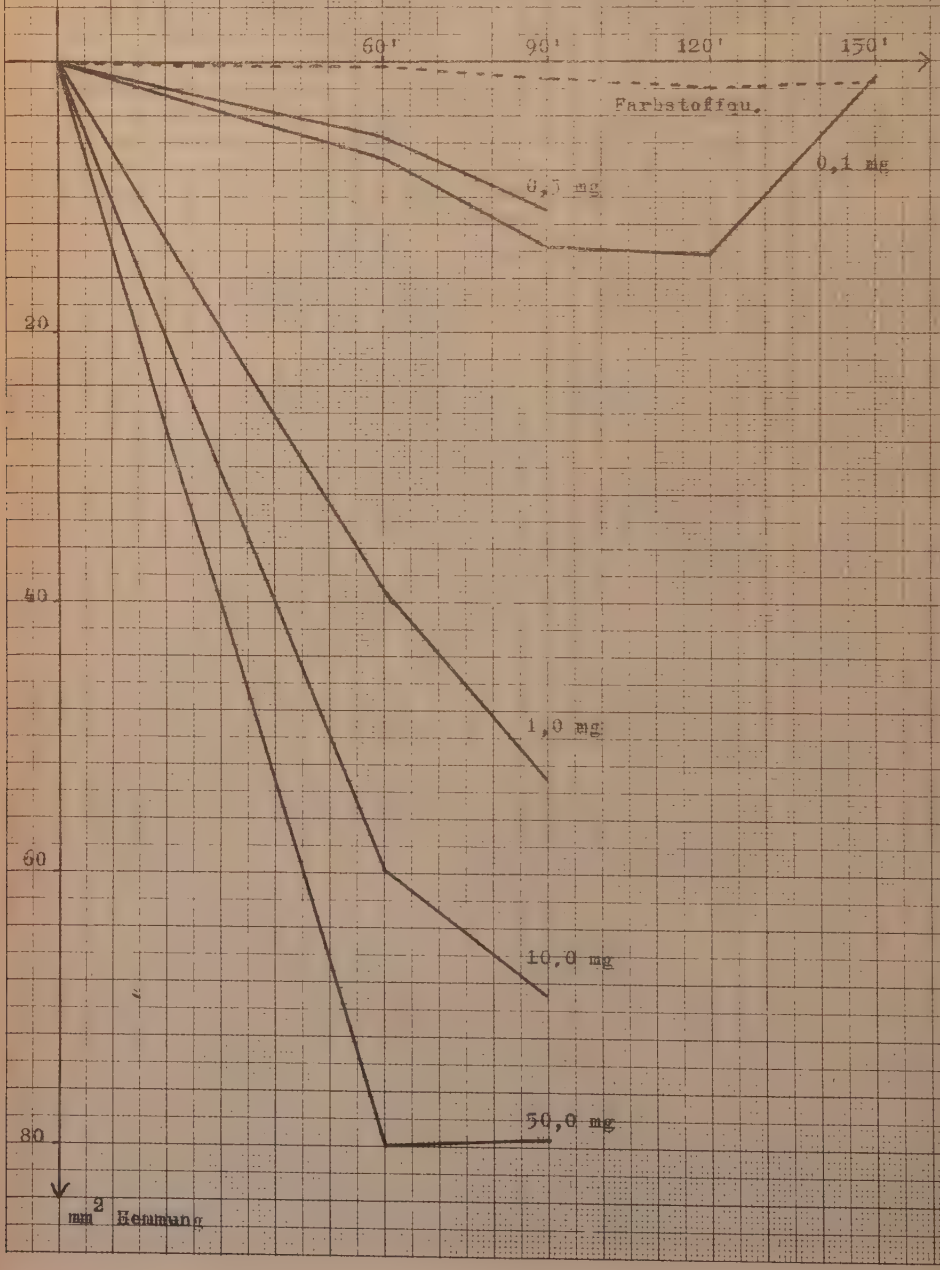


Abb. 3

Liepsrop

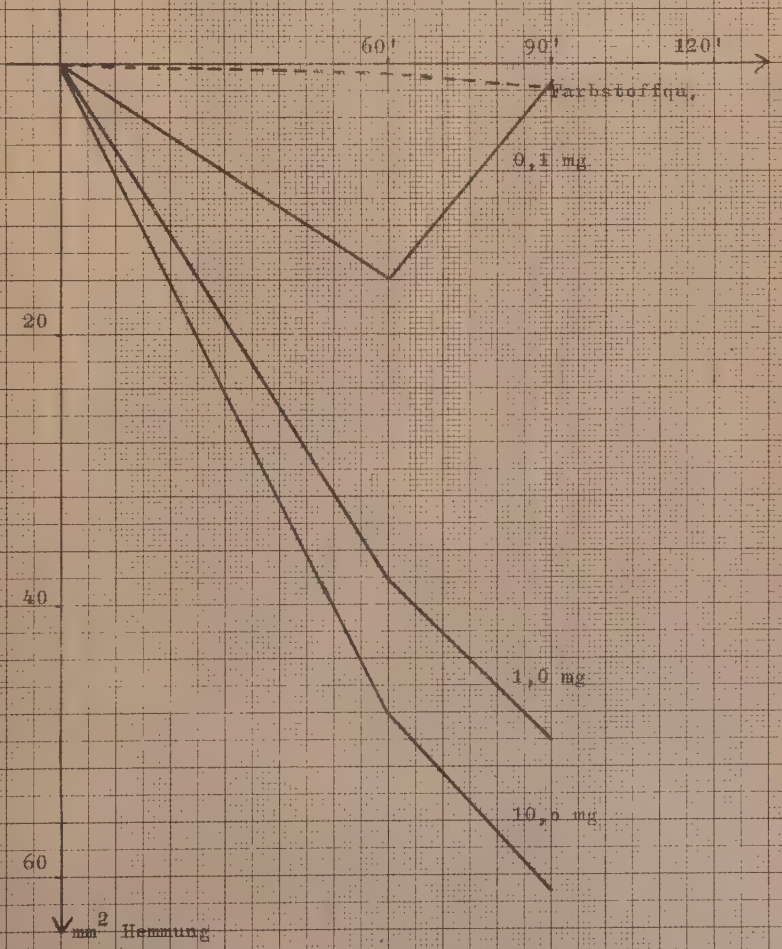
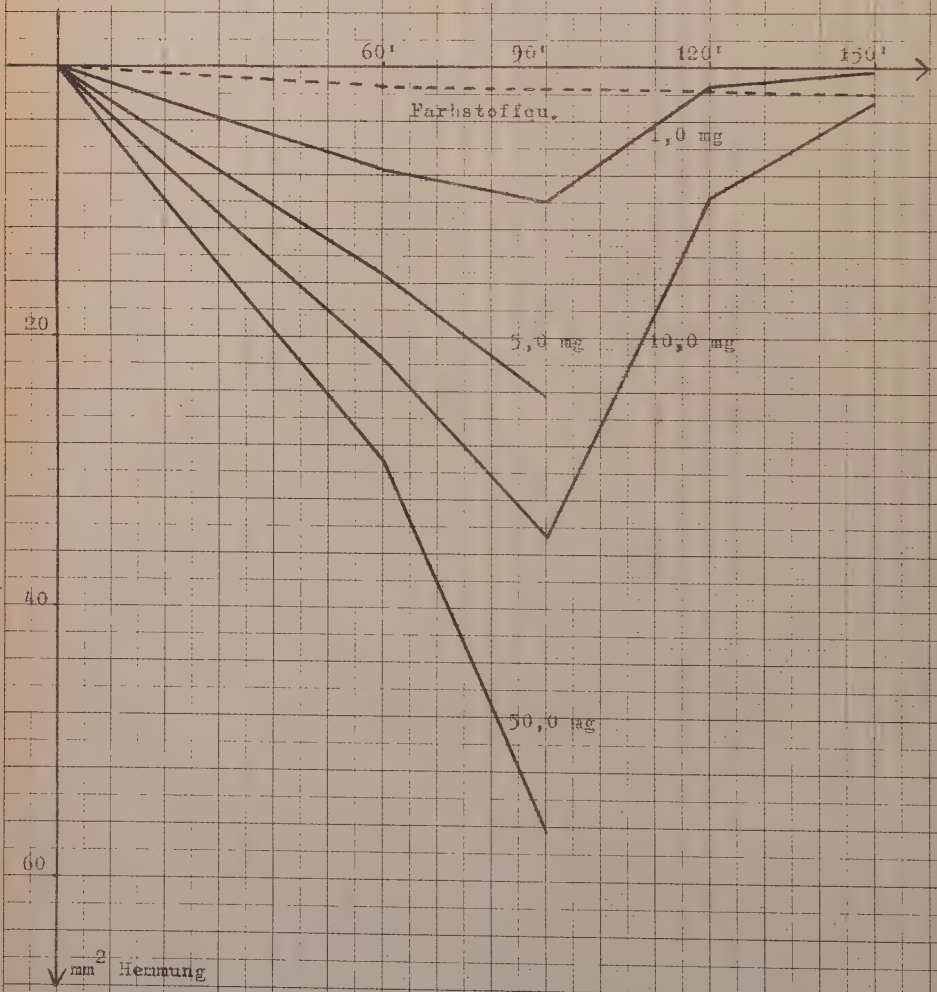


Abb. 4

Heparinoid Nr. G 31150/IV



Diskussion

Von T e r h a r d t [21] liegen bisher Versuchsergebnisse vor, die die Austestung der geringsten i. v. wirksamen Dosis von Heparin (Liquemin) und Thrombocid zum Gegenstand haben. Es zeigte sich in diesen Versuchen, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung bei i. v. Applikation meist bei 0,01 mg pro 100 g Tier deutlich abnimmt bzw. bei Heparin nicht mehr nachweisbar ist. Mit diesen Angaben ist also ein Vergleich mit den oral applizierten Substanzen möglich.

Die Versuche der vorgelegten Arbeit haben gezeigt, daß beim Thrombocid und beim Eleparon in einer oralen Dosierung von 1 mg pro 100 g Tier noch eine stärkere hyaluronidasehemmende Wirkung nachweisbar ist, die bei 0,1 mg bzw. bei 0,5 mg pro 100 g Tier nicht mehr deutlich ist. Beim Liquemin sind nur 10 mg pro 100 g Tier noch deutlich wirksam, während 1 mg pro 100 g Tier bereits eine etwas schwächere Wirkung zeigt. Bei 0,1 mg pro 100 g Tier ist keinerlei Wirkung mehr nachweisbar. Das Heparinoid Nr. G 31150/IV ist nur bei 50 mg pro 100 g Tier noch maximal wirksam, während es bei 10 mg bereits eine etwas schwächere Wirkung aufweist, die bei 5 mg noch geringer und bei 1 mg pro 100 g Tier nicht mehr nachweisbar ist.

Allein aus der Sicht der peroralen Applikation ist also festzustellen, daß bei Thrombocid und Eleparon die geringsten Dosen noch wirksam sind, während vom Heparin (Liquemin) höhere und vom Heparinoid Nr. 31150/IV noch höhere Dosen erforderlich sind. Wenn von T e r h a r d t [21] gefunden wurde, daß bei 0,01 mg Heparin pro 100 g Tier bei i. v. Applikation bereits eine deutlich geringere hyaluronidasehemmende Wirkung auftritt, als bei der oralen Applikation von 1 mg pro 100 g Tier, so kann überschlagsmäßig gesagt werden, daß etwa 1/100 des Heparins bei oraler Applikation resorbiert wird.

Auch beim Thrombocid liegt die Grenze der hyaluronidasehemmenden Wirksamkeit bei etwa 0,01 mg pro 100 g Tier bei i. v. Zufuhr. Da

bei 1 mg pro 100 g Tier bei oraler Zufuhr das Thrombocid noch eine deutliche Hyaluronidasehemmung bewirkt, die aber bei 0,5 g pro 100 g Tier bereits nicht mehr sicher nachgewiesen werden kann, ist zu schließen, daß vielleicht etwas mehr als der hundertste Teil des Thrombocids oral resorbiert wird. 1/50 der oral zugeführten Dosis wird aber mit Sicherheit nicht mehr resorbiert. Genauere Vergleiche mit den Resorptionsverhältnissen bei den Substanzen Eleparon und Heparinoid G 31150/IV sind vorerst nicht möglich, da die Vergleichswerte bei i. v. Applikation geringer Dosen noch fehlen. Jedoch kann gesagt werden, daß mit Sicherheit 1/60 der oral zugeführten Dosis resorbiert wird, da die Substanzen mit 0,15 mg pro 100 g Tier i. v. noch maximal wirksam sind [22].

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte durch experimentelle Untersuchungen, gemessen mit einem Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeltest, gezeigt werden, daß Heparin und die Heparinoide Thrombocid, Eleparon und Heparinoid Nr. G 31150/IV auch bei oraler Applikation eine hyaluronidasehemmende Wirkung hervorrufen.

Damit konnte nachgewiesen werden, daß Heparin und die genannten Heparinoide auch bei oraler Applikation resorbierbar sind. Im Zusammenhang mit bereits vorliegenden Befunden anderer Autoren, die die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins und der Heparinoide bei i. v. Applikation nach der selben Methode untersuchten, war es möglich, die geringsten wirksamen Dosen bei oraler und i. v. Applikation zu vergleichen. Es wurde dabei festgestellt, daß etwa 1/100 des Heparins bei oraler Applikation resorbiert wird.

Literaturverzeichnis

1) Mathies, H. u. Jankowski, A.: Med. Klin. 52, 1676 (1957)
2) Mathies, H.: Zschr. angew. Bäder-Klimahk. 5, 503 (1958)
3) Mathies, H., Biechele, I. u. Hartmann, M.: Ärztl. Forsch. 14, I/160 (1960)
4) Mathies, H., Glück, A., Poulantzas, J. u. Schmitt, D.: Med. Exp. 1, 64 (1959)
5) Mathies, H.: Zschr. ges. exp. Med. 131, 118 (1959)
6) Mathies, H.: Med. Mschr. 12, 685 (1958)
7) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 308 (1959)
8) Mathies, H.: Med. Mschr. 11, 791 (1957)
9) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Zschr. angew. Bäder-Klimahk. 5, 582 (1958)
10) Mathies, H.: Arch. int. pharmacodyn. CXXIII, 334 (1960)
11) Mathies, H.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 65, 1959
12) Maxein, H.: Diss. München 1959
13) Ziwari, P.: Diss. München in Vorbereitung
14) Hardegg, W. u. Maass, W.: Klin. Wschr. 33, 811 (1955)
15) Willms, D.: Diss. München 1960
16) Mathies, H. u. Burk, O.: Med. Exp. 2, 233 (1960)
17) Wilhelmi, G. zit. Domenjoz, R.: Arch. exp. Path. Pharmakol. 225, 14 (1955)
18) Madinaveitia, I.: Biochemie J. 32, 1806 (1938)
19) Gibian, H.: Erg. d. Enzymforsch. 13, 1 (1954)
20) Hartmann, M.: Diss. München 1959
21) Terhardt, F.: Diss. München 1961
22) Schnetter, H.: Diss. München 1961

Herrn Professor Dr. W. Seitz danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. H. Mathies für die Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und der Gestaltung der Arbeit. Die statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse wurde freundlicherweise von Herrn Dipl.-Math. K. Liebrich vorgenommen. Außerdem danke ich der Deutschen Hoffmann-La Roche GmbH. für die Überlassung des Präparates Liquemin, der Firma Benend K.G. für die Überlassung ihres Heparinoids Thrombocid, der Firma Luitpold für die Überlassung des Präparates Eleparon und der Geigy A.G. dafür, daß sie ihr Heparinoid Nr. G 31150/IV für die Versuche zur Verfügung stellte.

Am 22. Juli 1936 wurde ich in München geboren. Nach achtjährigem Besuch der Volksschule und zweijährigem Unterricht an einer Mittelschule trat ich 1952 in die Oberrealschule Schwandorf in Bayern ein und schloß dort 1956 mit der Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1956/57 begann ich das Medizinstudium an der Universität München, wo ich 1959 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Außer einem Semester in Zürich studierte ich auch während aller klinischen Semester in München und habe hier am 23. Oktober 1962 die ärztliche Staatsprüfung bestanden.